Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]

Editorial Open Access

Inhibitorii pompei de protoni. Beneficii, riscuri și viitor

Dana Mitrică[1,2], Cătălina Mihai[1,2], Mihaela Dranga[1,2], Cristina Cijevschi Prelipcean[2], Ruxandra Mihai[3], Otilia Gavrilescu[1,2]

[1]*Departamentul Medicale I, Universitatea de Medicină* și Farmacie "Grigore T. Popa" *Iași, Romania*
[2]Spitalul Clinic Judeţean de Urgenţe Sf. Spiridon – Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iaşi, Romania
[3]*Departamentul Medicale II, Universitatea de Medicină* și Farmacie "Grigore T. Popa" *Iași, Romania*

Abstract. Proton pump inhibitors. Benefits, risks and the future. With over 30 years of experience, PPIs are considered safe and effective medications when used judiciously. Possible side effects (renal damage, increased risk of infection, osteoporosis, malabsorption of vitamin B12 and magnesium) and drug interactions must be known and considered in any patient to whom we prescribe PPIs. It is necessary to strictly observe the therapeutic indications, dosages and recommended administration intervals.

PPI therapy remains, well into the early 3rd millennium, the drug class used successfully throughout the world. Scientific research makes permanent progress so that new preparations appear, such as Vonoprazan and/or Keveprazan, both of which are competitive inhibitors of acidity ("potassium competitive acid blockers") so that soon we may have new drugs in the treatment of disorders modified by acid secretion gastric.

Key Words: Proton pump inhibitors. Benefits, risks and the future

Succesul terapiei antisecretorii începe la mijlocul anilor 1970 cu cimetidina și continuă cu ranitidina, famotidina, nizatidina și roxatidina, medicamente ce acționează prin blocarea receptorilor histaminici din celula parietală (1,2). Terapia antisecretorie și-a continuat succesul cu descoperirea în anul 1989 a inhibitorilor pompei de protoni (IPP), care în prezent reprezintă clasa de medicamente cu cea mai largă prescriere în gastroenterologie (2). În SUA se înregistrează peste 109 milioane de rețete anual, 15% din populația adultă folosește această medicație, fiind considerată a treia clasă ca volum al vânzărilor. O publicație recentă a arătat că proporția utilizatorilor de IPP a crescut de la 5,70% în 2002-2003 la 6,73% în 2016-2017 (3).

IPP-urile inactivează ireversibil pompa de protoni (H/K- ATP-aza) la nivelul celulei parietale gastrice determinând scăderea producției de acid clorhidric cu 80-95% care se menține 18-24 ore, până la sinteza de noi molecule ale pompei de protoni (2).

Din IPP fac parte omeprazolul (10mg, 20mg, 40mg), esomeprazolul (20mg, 40mg), lansoprazolul (15mg, 30mg), dexlansoprazol (30mg, 60mg), pantoprazol (20 mg, 40 mg) și rabeprazolul (20mg). Cu excepția dexlansoprazolului și rabeprazolului, toate au și administrare intravenoasă (4).

Metabolismul acestor medicamente și respectiv particularitățile farmacogenetice ale fiecărui pacient dețin un rol important în utilizarea IPP. Cunoașterea acestora va permite o selectare adecvată a IPP și implementarea unor principii medicale personalizate (2). Biodisponibilitatea IPP variază de la 30-40%

Corresponding author: Prof. dr. Cristina Cijevschi Prelipcean; e-mail: cristinaciveschi@yahoo.com
Received March 19, 2023; **Accepted** April 15, 2023; **Published** June 30, 2023

Citation: Mitrică Dana, Mihai Cătălina, Dranga Mihaela, Cijevschi Prelipcean Cristina, Mihai Ruxandra , Gavrilescu Otilia, Proton pump inhibitors. Benefits, risks and the future Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2023; 19 (2): 103 – 110. [Article in Romanian]. DOI:10.7438/JSURG.2023.02.01
Copyright© 2023 Mitrică Dana et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited

(omeprazol) până la 77% (pantoprazol). Majoritatea IPP se leagă de proteine se sunt metabolizați la nivel hepatic prin intermediul citocromului P450, în special prin izoenzimele CYP 2C19 și parțial CYP 3A4.

Durata până la atingerea concentrației plasmatice maxime poate varia de la 0,5-3 ore pentru omeprazol, 2-3 ore pentru pantoprazol și 2-5 ore pentru rabeprazol (2).

Indicațiile IPP sunt reprezentate de: esofagită eozinofilică – vindecare și menținerea remisiunii, refluxul gastroesofagian cu manifestări extradigestive, complicațiile refluxului gastroesofagian (stenoze, esofag Barrett), eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în combinație cu antibiotic, tratamentului ulcerului peptic *H.pylori* negativ, dispepsia simptomatică indusă de antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS), tratamentul hemoragiei digestive nonvariceale indus de consumul de AINS, tratament medicamentos în sindromul Zollinger Ellison, profilaxia ulcerului și gastritei de stres și tratamentul de scurtă durată în dispepsia funcțională (2).

Până în prezent IPP sunt cei mai potenți inhibitori de secreție acidă care mențin pH intragastric >4 pentru 18-24 ore (comparativ cu maxim 8 ore pentru inhibitorii H2) cu controlul intragastric al pH-ului nocturn și postprandial (4). Administrarea de IPP nu determină apariția tahifilaxiei comparativ cu inhibitorii H2 (4,5).

Considerate în general medicamente sigure și eficiente, administrarea IPP pe o perioadă de timp îndelungată nu este lipsită de efecte secundare. Acestea trebuie cunoscute, prevenite și tratate corespunzător (6). Astfel IPP trebuie administrați doar la pacienții care au indicație clară, cu durata cea mai scurtă de tratament pentru fiecare indicație în parte (ideal 4-8 săptămâni), monitorizând pacientul pentru decelarea și combaterea efectelor secundare (reducerea dozelor/oprirea tratamentului) (6,7).

Cu toate acestea, majoritatea efectelor adverse ale IPP au fost semnalate în urma studiilor retrospective de tip caz-control. În lipsa studiilor randomizate, se poate demonstra asocierea efectelor adverse, dar nu poate fi dovedită cauzalitatea și nu pot fi eliminați factorii de risc asociați consumului de IPP (6).

I. IPP și riscul carcinogenetic

Pe modelele animale, IPP folosiți timp îndelungat determină creșterea concentrației plasmatice a gastrinei, aclorhidrie, favorizând carcinogeneza gastrică, proliferarea celulelor enterocromafine cu creșterea riscului de apariție a tumorilor carcinoide (7).

Datele din literatură arată cu administrarea pe termen lung de IPP la om, prezintă asocieri pozitive cu cancerul gastric, pancreatic și prostatic și negative cu cancerul de sân, hepatic și colorectal (4).

Studiile clinice nu au reușit să demonstreze aceste efecte ale IPP-urilor în administrarea îndelungată, iar exemplul cel mai bun este faptul că în SUA, stat în care IPP-urile se folosesc cel mai mult și pe perioade mai mari de timp, incidența cancerului gastric este joasă (5).

Infecția cu *H. pylori* care este cunoscută și demonstrată ca factor de risc pentru cancer gastric, determină și ea pierderea funcționalității celulelor parietale și reducerea secreției acide. Studiile recente arată că nu există o evidență clară a creșterii riscului de cancer gastric iar în prezența infecției cu *H. Pylori* se recomandă evaluarea și tratarea infecției cu *H. pylori* înaintea începerii terapiei cu IPP de lungă durată pentru a preveni posibila progresie către atrofie gastrică (8).

Dezvoltarea tumorilor carcinoide este rară, iar implicarea IPP nu poate fi acceptată ca și explicație pentru apariția acestor tumori. S-a demonstrat că la om sunt creșteri moderate ale gastrinei și chromograninei, fără modificări de tip displazic sau neoplazic, astfel nu există risc crescut de adenocarcinom sau tumori carcinoide gastrice (9).

II. Afectarea renală

Folosirea IPP-urilor determină afectare renală, după folosire îndelungată, în special la populația vârstnică. Cea mai frecventă afectare

este de tip nefrită interstițială (10). Mecanismul de apariție este necunoscut. Una dintre posibilele explicații este faptul că IPP-urile sau produșii acestora de metabolism sunt comprimați în compartimentul tubulointerstitial renal și stimulează direct apariția unui răspuns imun care ar putea determina afectare renală (11).

Mai mult, Lazarus et al arată că riscul de afectare renală este mai mare la administrarea de două ori pe zi a IPP-urilor, comparativ cu o singură administrare pe zi, iar riscul afectării renale este mai mare comparativ cu cei care consumă antagoniști histaminergici H2 (12).

În concluzie, este necesară monitorizarea funcției renale a pacienților cu tratament îndelungat cu IPP, în special la cei predispuși la afecțiuni renale, la persoane în vârstă, cu comorbidități.

III. IPP și infecțiile

Aciditatea gastrică reprezintă prima linie de apărare împotriva microorganismelor înghițite. Un exemplu în acest sens este faptul că un pH <4 timp de 15 minute, este bactericid pentru majoritatea bacteriilor (13).

De asemenea, IPP prin reducerea acidității gastrice cresc frecvența infecțiilor enterice (în special acidosenzitive, *Salmonella*, *Campilobacter*, *Noravirusuri*) (14).

H. pylori și IPP

H. pylori constituie agentul cauzal al uneia dintre cele mai comune infecții ale speciei umane care interesează peste jumătate din populația lumii (15). Când Marshall și Warren descriau pentru prima dată în 1983 bacteria denumită ulterior de către Goodwin și col. *H. pylori*, nici cele mai îndrăznețe ipoteze nu ar fi putut aprecia magnitudinea infecției cu acest microorganism (16).

Impactul asupra biologiei organismului uman s-a dovedit divers și complex: de la simpla colonizare a mediului intragastric fără răsunet clinic și fără a necesita o conduită terapeutică până la modelul de gastrită atrofică *H. pylori* pozitivă cu risc de evoluție spre adenocarcinom, precum și spectaculoasa metamorfoză a evoluției naturale a maladiei peptice devenită din această perspectivă o boală infecțioasă (16).

H. pylori este sensibilă la o multitudine de antibiotice *in vitro*: amoxicilina, metronidazol, tetraciclină, claritromicină, levofloxacină (17). Cu toate acestea, încă de la primele cercetări s-a observat că, în urma unui tratament alcătuit exclusiv din antibiotice rămâne un număr redus de bacterii cantonat în stratul de mucus, suficient pentru a recoloniza mucoasa gastrică (18). Din aceste considerente, terapiile convenționale asociază două sau trei antibiotice cu substanțe inhibitoare ale secreției acide gastrice (IPP în doze mari) și, respectiv compuși antimicrobieni adjuvanți de tipul sărurilor de bismut coloidal (17,18).

Succesul unei tratament de eradicare implică asocierea a cel puțin doua antibiotice eficace, administrate pe o durată suficientă (10-14 zile conform recomandărilor actuale) și un control optim al pH-ului intragastric - eșecul eradicării pare a fi asociat cu un pH intragastric < 5. Astfel, se justifică administrarea IPP în două prize pe zi, permițând totodată realizarea unui mediu propice de activitate antibacteriană a antibioticelor (H). Ca un element de interes, se recomandă ca subiecților aparținând rasei caucaziene să li se administreze esomeprazol sau rabeprazol și nu omeprazol sau lansoprazol întrucât acestea din urmă au o rată de metabolizare dependentă de genele asociate citocromului 2C19 și MDR-1 (19).

Vonoprazanul este un nou inhibitor al secreției acide gastrice, având o durată mai lungă de acțiune și determină o supresie acidă mai profundă decât IPP-urile (20). Vonoprazanul poate opri secreția de acid gastric devreme prin inhibarea legării K+ de H/K-ATPaza (pompa de protoni) în ultima etapă a secreției de acid gastric în celulele parietale gastrice (20).

Ca monoterapie pentru tratamentul bolii de reflux gastroesofagian și în combinație cu

antibiotice pentru tratamentul infecțiilor cu *H.pylori*, Vonoprazanul a demonstrat efecte antisecretorii rapide, puternice și de lungă durată (20).

Studiile care au evaluat înlocuirea IPP cu Vonoprazan, au evidențiat rate de eradicare cu 10-20% mai mari, atunci când a fost utilizată tripla terapie cu claritromicină (21). De asemenea, dubla terapie cu vonoprazan şi amoxicilină a dus la rezultate promițătoare (22).

Gradul mai puternic și mai susținut de supresie acidă produs de vonoprazan crește eficacitatea amoxicilinei și ar putea înlătura necesitatea claritromicinei (20,22).

IPP și infecția cu *Clostridioides difficile* (CD)

Numeroase studii au cercetat relația dintre IPP și infecția cu CD (23,24,25). O posibilă explicație pentru această asociere este legată de faptul că tratamentul cu IPP determină hipoclorhidrie care permite sporilor de CD să supraviețuiască în acest mediu (24). Acest lucru apare mai frecvent la pacienții cu factori de risc, imunodeprimati, în vârstă sau cu consum de antibiotice în antecedentele recente (25).

Infecția cu CD a fost considerată în mod tradițional a fi asociată mediului spitalicesc. Acest fapt este determinat în primul rând de numărul mai mare de persoane predispuse pentru infecția cu CD și în al doilea rând - prezenței sporilor CD în mediul spitalicesc (25). Cu toate acestea, în ultima perioadă infecția comunitară cu CD este tot mai frecvent diagnosticată. Se estimează că 20% până la 30% din cazurile de CD din Europa și Statele Unite pot fi comunitare (26).

Administrarea de IPP a fost asociată cu creșterea moderată a riscului de infecție comunitară cu CD. S-a demonstrat că acest risc rămâne crescut până la 1 an după sistarea administrării de IPP (26).

Infecțiile pulmonare

Administrarea de IPP determină hipoclorhidrie care, la rândul ei, determină insuficienta inactivare a bacteriilor înghițite și micro-aspirația lichidului gastric înghițit cu bacterii la nivelul plămânilor cu apariția pneumopatiilor. Datorită acestui fapt, trebuie să administrăm cu prudență IPP la pacienții cu risc crescut de infecții pulmonare (27).

Infecția cu SARS-COV2 și IPP

Administrarea prelungită de IPP determină hipoclorhidrie cu scăderea apărării față de bacteriile și virusurile înghițite, precum și scăderea diversității microbiotei intestinale cu alterarea efectelor imunomodulatorilor și antiinflamatoriilor (28)

În prezent în literatură sunt publicate peste 4000 de studii referitor la infecția cu SARS COV 2, cu urmările imediate și în timp, pe măsura prelungirii pandemiei. Unul dintre aceste studii este cel publicat de Seung Won Lee et al (29), care a arătat că folosirea IPP nu crește susceptibilitatea pentru infecția SARS COV 2. Pe de altă parte, pacienții care se aflau în tratament cu IPP în momentul diagnosticării bolii COVID-19 au prezentat o evoluție mai severă a bolii (27).

Un alt studiu de tip „national survey", publicat de Almario et al a arătat că există o legătură între doză de IPP și COVID-19. Această cercetarea a evidențiat că pacienții care consumă două doze de IPP zilnic dezvoltă mai frecvent COVID-19 comparativ cu cei care consumă o singură doză zilnic (30). Studiul lui Luxenburger et al ce a inclus un lot de 152 de pacienți cu SARS COV 2 subliniază că IPP prin mecanismele fiziopatologice (hipoclorhidrie->inactivarea bacteriilor ->aspirație ->afectare pulmonară) pot determina pneumopatie secundară (31).

Toate aceste date și multe altele privitoare la efectele secundare ale administrării IPP în perioada pandemiei, care a început în anul 2020 cu numeroase reveniri în valuri, ne trag un semnal de alarmă asupra modului în care trebuie prescrise medicamentele, în cazul de față IPP. Astfel, în timpul pandemiei de COVID 19, administrarea de IPP ar trebui să urmeze următorii pași: anamneza detaliată asupra medicației pacientului și a comorbidităților, documentarea conform ghidurilor a necesității administrării de IPP (doze, timp de urmărire, eventual efecte secundare), administrarea celei mai mici doze eficiente și a celui mai scurt intervalul de timp (ideal 4-8 săptămâni),evaluarea

raportului beneficii/riscuri pentru pacient și pentru o bună calitate a vieții pacientului.

Alte infecții

Obișnuim să administrăm în practica medicală curentă IPP în tratamentul zilnic al pacientului cirotic pentru a diminua o parte din efectele care scad calitatea vieții. Nu trebuie să uităm că prescrierea IPP de lungă durată la acești pacienți determină hipoclorhidrie cu insuficienta inactivare bacteriană și colonizare bacteriană a tubului digestiv superior; alături de translocarea bacteriană, aceștia sunt factori decisivi în apariția peritonitei bacteriene spontane la pacientul cirotic cu ascită sub tensiune și evoluție îndelungată.

Aclorhidria crește riscul infecțiilor enterice și a diareei acute de cauză infecțioasă (6,31). Atunci când nu este imperios necesară se recomandă oprirea administrării de IPP în cazul călătoriilor în zone endemice pentru infecții enterale.

Se constată creșterea frecvenței sindromului de suprapopulare bacteriană a intestinului subțire la consumatorii de IPP, ceea ce explică meteorismul abdominal și diareea. Asocierea este statistic semnificativă atunci când diagnosticul de suprapopulare bacteriană se face prin culturi din aspiratul duodenal sau jejunal (7,32).

IV. Osteoporoza, riscul de fracturi și IPP

Încă din 2010, FDA atrăgea atenția asupra creșterii riscului de osteoporoză și fracturi la consumatorii de IPP (33). Mecanismele incriminate sunt: reducerea absorbției calciului prin scăderea acidității gastrice, hiperparatiroidismului secundar hipergastrinemiei și alterarea enzimelor implicate în remodelarea osoasă (H/K ATP-aza osteoclastică). Subiectul rămâne în dezbatere, studiile din literatură variind de la cele care nu evidențiază nici o legătură până la cele care indică o creștere cu 35% a riscului de fracturi (6,7,34).

Factorii asociați care cresc riscul osteoporotic la pacienții aflați în terapie cu IPP sunt: tratamentul de lungă durată (peste 1 an), dozele mari (peste 30mg/zi), statusul postmenopauză la femei, terapiile asociate (corticoterapia, antipsihotice, antiparkinsoniene, antidepresive), consumul cronic de alcool, comorbiditățile (demența senilă, infarctul miocardic, boli care evoluează cu alterarea mobilității) (34).

Conform recomandărilor actuale nu se justifică suplimentarea cu calciu la pacienții tratați cu IPP pentru prevenirea fracturilor și – dacă indicația terapeutică este corectă – tratamentul antisecretor se continuă chiar în prezența osteoporozei (34).

V. Malabsorbția vitaminei B12, magneziului, fierului și IPP

În principiu vitamina B12 este absorbită numai în prezența factorului intrinsec din celulele parietale gastrice, în care ar putea interveni hipoclorhidria secundară administrării de IPP. În practică, studiile sunt discordante. Se recomandă dozarea de rutină a vitaminei B12 în administrările de lungă durată a IPP doar în momentul apariției anemiei asociată cu fenomene neurologice (35).

Sunt semnalate cazuri sporadice de hipomagnezemie; mecanismul de apariție nu este pe deplin cunoscut. În practica clinică nu este justificată testarea de rutină a magneziului înainte de administrarea IPP, dar trebuie evaluate persoanele cu risc (vârstă >65 ani, tratamentul cu digoxin, diuretice, medicamente care scad concentrația magneziului). În aceste situații trebuie asociată suplimentarea orală de magneziu (35).

Diminuarea absorbției fierului poate fi indusă de hipoclorhidria determinată de administrarea de IPP, dar nu are nici un efect la pacientul cu aport alimentar și rezerve de fier normale (36).

VI. Interacțiuni medicamentoase

IPP intervin în metabolismul unor medicamente prin două mecanisme principale: primul mecanism este reprezentat de hipoclorhidrie, prin creșterea pH-ului intragastric (13), iar al doilea mecanism este reprezentat de interacțiunea prin intermediul citocromilor, IPP-urile fiind metabolizate în mare parte prin citocromul P4502C19 și prin citocromul 3A4, 2D6 și 2C9 (13).

Astfel, IPP pot determina scăderea absorbției medicamentelor precum itroconazol, etoconazol, atazanavir-indinavir, midazolam și scăderea concentrației plasmatice pentru micophenolat de mofetil, clopidogrel, tiroxină. În cazul clopidogrelului există două posibilități, fie poate fi administrat la distanță de IPP (exemplu: dimineața IPP și seara clopidogrel), fie poate fi înlocuit cu prasugrel, o thienopyridină care nu interacționează cu IPP (33).

De asemenea, IPP cresc circulația plasmatică a diazepamului, fenitoinei, escitalopramului, imipramine-clomipraminei, metotrexatului și cumarinicelor (33).

Concluzii

.

Cu peste 30 de ani experiență, IPP sunt considerați medicamente sigure și eficiente atunci când sunt folosiți în mod judicios. Posibilele efecte secundare (afectare renală, creșterea riscului infecțios, osteoporoză, malabsorbția vitaminei B12 și magneziului) și interacțiunile medicamentoase trebuie cunoscute și avute în vedere la orice pacient la care prescriem IPP. Este necesară respectarea cu strictețe a indicațiilor terapeutice, dozelor și intervalelor de administrare recomandate.

Terapia cu IPP rămâne și la începutul mileniului III, clasa de medicamente folosită cu succes în întreaga lume. Cercetarea științifică face progrese permanente astfel încât apar preparate noi, cum este Vonoprazanul și/sau Keveprazanul, ambele fiind inhibitori competitivi ai acidității („potasium competitive acid blockers") astfel încât în curând putem să avem noi medicamente în tratamentul tulburărilor modificate de secreția acidă gastrică.

Declarația de conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele și informațiile prezentate în articol.

Bibliografie

1. Molinder HK (1994) The development of cimetidine: 1964-1976. A human story. J Clin Gastroenterol 19:248-254.
2. Strand DS, Kim D, Peura DA (2017) 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. Gut Liver 11:27-37.
3. Mishuk AU, Chen L, Gaillard P, Westrick S, Hansen RA, Qian J (2020) National trends in prescription proton pump inhibitor use and expenditure in the United States in 2002-2017. J Am Pharm Assoc(2003) 20:30476-3.
4. Malfertheiner PA, Kandulski A, Venerito M (2017) Proton Pump Inhibitors: understanding complications and risks, Nat Rev Gastroenterol Hepatol (14):697-710.
5. Yang YX (2013). PPI adverse events: fact vs fiction, AGA Spring Postgraduate Course.
6. Perry IE, Sonu I, Scarpignato C, Akiyama J, Hongo M, Vega KJ (2020) Potential proton pump inhibitor-related adverse effects. Ann N Y Acad Sc:43-58.
7. Eusebi LH, Rabitti S, Artesiani ML, Gelli D, Montagnani M, Zagari RM, Bazzoli F (2017) Proton pump inhibitors: Risks of long-term use. J Gastroenterol Hepatol:1295-1302.
8. Schoenfeld AJ, Grady D (2016) Adverse Effects Associated With Proton Pump Inhibitors. JAMA Intern Med:172-174.
9. Moledina DG et al, PPI and kidney disease from AIN to CKD (2016) J Nefrol 5:611-616.
10. Fossmark R, Martinsen TC, Waldum HL (2019) Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors-Evidence and Plausibility. Int J Mol Sci (20):5203.
11. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, Grams ME (2016)

Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. JAMA Intern Med 176:238-246.
12. Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, Bytzer P (2009) Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterol 137:80-87.
13. Graham DY, Tansel A (2018) Interchangeable use of proton pump inhibitors based on relative potency. Clin Gastroenterol Hepatol 15:800-808.
14. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS (2011). Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. CMAJ183(3):310-319.
15. Shah SC, Prasad GI, Moss SF (2021) AGA Clinical Practice Update on the Management of Refractory Helicobacter pylori Infection: Expert Review. Gastroenterol 160: 1831-1841.
16. Marshall BJ, Warren JR (1982) Unidentified curved bacili on gastric epithellium in active chronic gastritis. Lancet 1: 1273-1275.
17. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF(2017) ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol 112(2): 212–239.
18. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, Chen Y, Wang JB, Du YQ, Lu NH (2018) Fifth Chinese National Consensus Report on the management of Helicobacter pylori infection. Helicobacter 23(2): e12475.
19. McNicholl AG, Linares PM, Nyssen OP, Calvet X, Gisbert JP (2012) Meta-analysis: esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of Helicobacter pylori infection. Aliment Pharmacol Ther 36: 414-425.
20. Miftahussurur M, Pratama Putra B, Yamaoka Y (2020) The Potential Benefits of Vonoprazan as Helicobacter pylori Infection Therapy. Pharmaceuticals (Basel) 13(10):276.
21. Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, Ikehara H, Ichijima R, Ohyauchi M, Ito H, Kawamura M, Ogata Y, Ohtaka M, Nakahara M, Kawabe K (2020) Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line Helicobacter pylori treatment: a multicentre ran- domised trial in Japan. Gut 69:1019–1026.
22. Graham DY, Dore MP (2018) Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker. Gastroenterol 154(3):462–466.
23. Tawam D, Baladi M, Jungsuwadee P, Earl G, Han J (2021) The Positive Association between Proton Pump Inhibitors and Clostridium Difficile Infection. Innov Pharm 12(1):10.24926/iip.v12i1.3439.
24. Dial S, Kezouh A, Dascal A, Barkun A, Suissa S (2008) Patterns of antibiotic use and risk of hospital admission because of Clostridium difficile infection. CMAJ 179:767–72.
25. Furuya-Kanamori L, Stone JC, Clark J, McKenzie SJ, Yakob L, Paterson DL, Riley TV, Doi SA, Clements AC (2015) Comorbidities, exposure to medications, and the risk of community-acquired Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Infect Control Hosp Epidemiol 36:132–141.
26. Inghammar M, Svanström H, Voldstedlund M, Melbye M, Hviid A, Mølbak K, Pasternak B (2021) Proton-Pump Inhibitor Use and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis 72(12):e1084-e1089.
27. Fatima K, Almas T, Lakhani S, Jahangir A, Ahmed A, Siddiqui A, Rahim A, Qureshi SA, Arshad Z, Golani S, Musheer A (2022) The Use of Proton Pump Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Trop Med Infect Dis 7(3):37.

28. Li GF, An XX, Yu Y, Jiao LR, Canarutto D, Yu G, Wang G, Wu DN, Xiao Y (2021) Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. Gut 70(9):1806-1808.
29. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR (2020) Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. Am J Gastroenterol 115(10):1707-1715.
30. Luxenburger H, Sturm L, Biever P, Rieg S, Duerschmied D, Schultheiss M, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Bettinger D (2021) Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor?. J Intern Med 289: 121-124.
31. Jaynes M, Kumar AB (2018) The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. Ther Adv Drug Saf 10:2042098618809927.
32. Ogawa R, Echizen H (2010) Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors. Clin Pharmacokinet 49(8):509-533.
33. Fattahi MR, Niknam R, Shams M, Anushiravani A, Taghavi SA, Omrani GR, Mahmoudi L (2019) The Association Between Prolonged Proton Pump Inhibitors Use and Bone Mineral Density. Risk Manag Healthc Policy 12:349-355.
34. Heidelbaugh JJ (2013) Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf 4(3):125-33.
35. Hamano H, Niimura T, Horinouchi Y, Zamami Y, Takechi K, Goda M, Imanishi M, Chuma M, Izawa-Ishizawa Y, Miyamoto L, Fukushima K, Fujino H, Tsuchiya K, Ishizawa K, Tamaki T, Ikeda Y (2020) Proton pump inhibitors block iron absorption through direct regulation of hepcidin via the aryl hydrocarbon receptor-mediated pathway. Toxicol Lett 318:86-91.